

1

2

3

4

5

7

6

8

9

11

10

12

13

14

Reacción Intestinal

Efectos Ambientales en la Microbiota Humana

Viviendo en cada uno de nosotros —en nuestra piel, mucosa y tracto gastrointestinal (GI)— hay microorganismos cuyo número supera el de nuestras propias células y genes. Aunque algunos de estos microbios son patógenos, la mayoría son inofensivos o benéficos. La variedad de microorganismos del cuerpo, en general llamada microbiota, es similar a un órgano porque realiza funciones esenciales para nuestra supervivencia. Algunos microbios producen vitaminas y otros nutrientes esenciales. Muchos metabolizan comida que no podemos digerir por nuestra cuenta. Éstos también acaban con drogas y toxinas, y regulan muchos aspectos de la inmunidad innata o adquirida, protegiendo al huésped de infecciones e inflamaciones crónicas, así como posibles enfermedades inmunológicas. Y como con el corazón o los pulmones, cuando un agente ambiental altera la función de la microbiota, el resultado puede ser una enfermedad.

La mayor parte de la investigación sobre la microbiota-ambiente se ha centrado en el intestino, hogar para unos 100 trillones de microorganismos —la inmensa mayoría de

nuestro complemento de microbios. Cambios en las especies de microbios que residen en nuestros intestinos han sido asociados a una larga lista de patologías, desde alergias y enfermedades autoinmunes hasta obesidad y cáncer. Algunas investigaciones sospechan que la microbiota podría jugar un rol en el espectro de desórdenes de autismo (ASD).

Cada uno de nosotros lleva en su intestino miles de especies de bacterias junto con algunos pocos tipos de organismos. Aunque todos los humanos tienen una microbiota similar, dos personas no tienen exactamente la misma composición de especies bacterianas en sus intestinos —de hecho, el consorcio microbiano de cada individuo podría ser único como una huella digital. Un estudio publicado el 22 de enero del 2009 en Nature informó que, aunque las especies bacterianas pueden variar entre la gente, las especies tienden a codificar la misma trayectoria metabólica, dice la coautora Ruth Ley, profesora asistente de microbiología en la Universidad Cornell. “Usted ve la misma función genética independientemente del tipo de bacteria presente”, dice Ley.

Dibujo por Jane Hurd

(Opuesto) El intestino contiene miles de especies de bacterias, incluyendo:

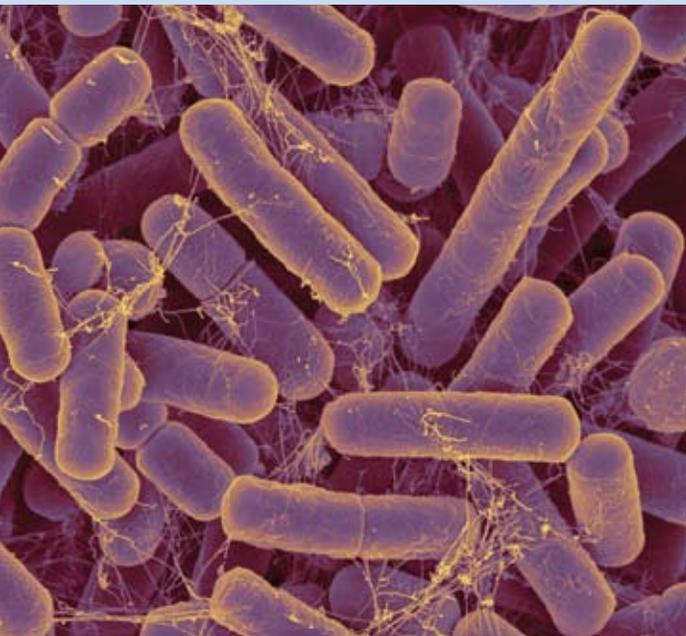
- | | | |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 1) <i>Ruminococcus</i> | 6) <i>Acidaminococcus</i> | 11) <i>Escherichia</i> |
| 2) <i>Bifidobacterium</i> | 7) <i>Fusobacterium</i> | 12) <i>Butyrivibrio</i> |
| 3) <i>Peptostreptococcus</i> | 8) <i>Eubacterium</i> | 13) <i>Bacteroides</i> |
| 4) <i>Staphylococcus</i> | 9) <i>Clostridium</i> | 14) <i>Brachyspira</i> |
| 5) <i>Lactobacillus</i> | 10) <i>Coprococcus</i> | |

Además de influencias externas como el uso de antibióticos, la dieta y el estrés psicológico han mostrado fuertes correlaciones con lo que vive adentro de nuestros cuerpos, y los investigadores están recién empezando a entender cómo estos factores medioambientales pueden afectar nuestra salud. Avances recientes en las tecnologías de secuenciamiento genómico han empujado el campo adelante. Mientras los científicos de antaño podían estudiar sólo los microorganismos que son fácilmente cultivados en un laboratorio —lo cual descarta

que aquellos nacidos a través de la vagina —mientras que los infantes nacidos vaginalmente son invadidos primero por bacterias fecales y vaginales provenientes de la madre, los que nacen por cesárea están expuestos inicialmente a las bacterias procedentes del ambiente del hospital y asistentes médicos. La investigación de Giacomo Biasucci et al., en el volumen de septiembre de 2008 del *Journal of Nutrition* demostró que después de la cesárea la microbiota del intestino se caracterizaba por la ausencia de especies de *Bifidobacteria*,

investigación publicada por Chana Palmer et al., en la edición del 26 de junio de 2007 de *PLoS Biology* mostró que, al año de edad, los infantes comenzaron a converger hacia un perfil de microbiota que lucía más como un tracto GI adulto, particularmente cuando empezaban a ingerir comida sólida. Una vez que está completamente desarrollada en la adultez, la microbiota intestinal permanece estable por meses o años.

Mucho de lo que sabemos sobre la influencia de los microbios en nuestra bio-



La microbiota es similar a un órgano que realiza funciones esenciales para nuestra supervivencia. Y así como con los pulmones y el corazón, cuando un agente ambiental altera la función de la microbiota, el resultado puede ser enfermedad.

Las especies de *Bacteroides* son una de las bacterias más comunes en el intestino del humano. Son parte de muchas actividades metabólicas importantes, incluyendo fermentación de carbohidratos, utilización de sustancias nitrogenadas, y biotransformación de ácidos biliares y otros esteroides. Pero los *Bacteroides* pueden causar muchos tipos de infecciones y abscesos en el tracto GI y otras partes del cuerpo.

la mayoría de los microbios anaerobios del intestino— ellos ahora pueden ordenar la colección entera de ADN en una muestra microbiana e identificar las especies constituyentes. Esta aproximación, denominada metagenómica, ha sido fundamental para muchos avances recientes en la comprensión de la relación entre nuestra microbiota y nuestra salud.

Nuestros Socios Microbianos

El tracto GI de los niños es colonizado con microorganismos en un proceso complejo que comienza durante el nacimiento y se cree que depende, por una parte, de la genética del huésped y, por otra, de los microbios que pasan a estar en el entorno del niño. Los bebés nacidos vía cesárea muestran perfiles diferentes de microbios

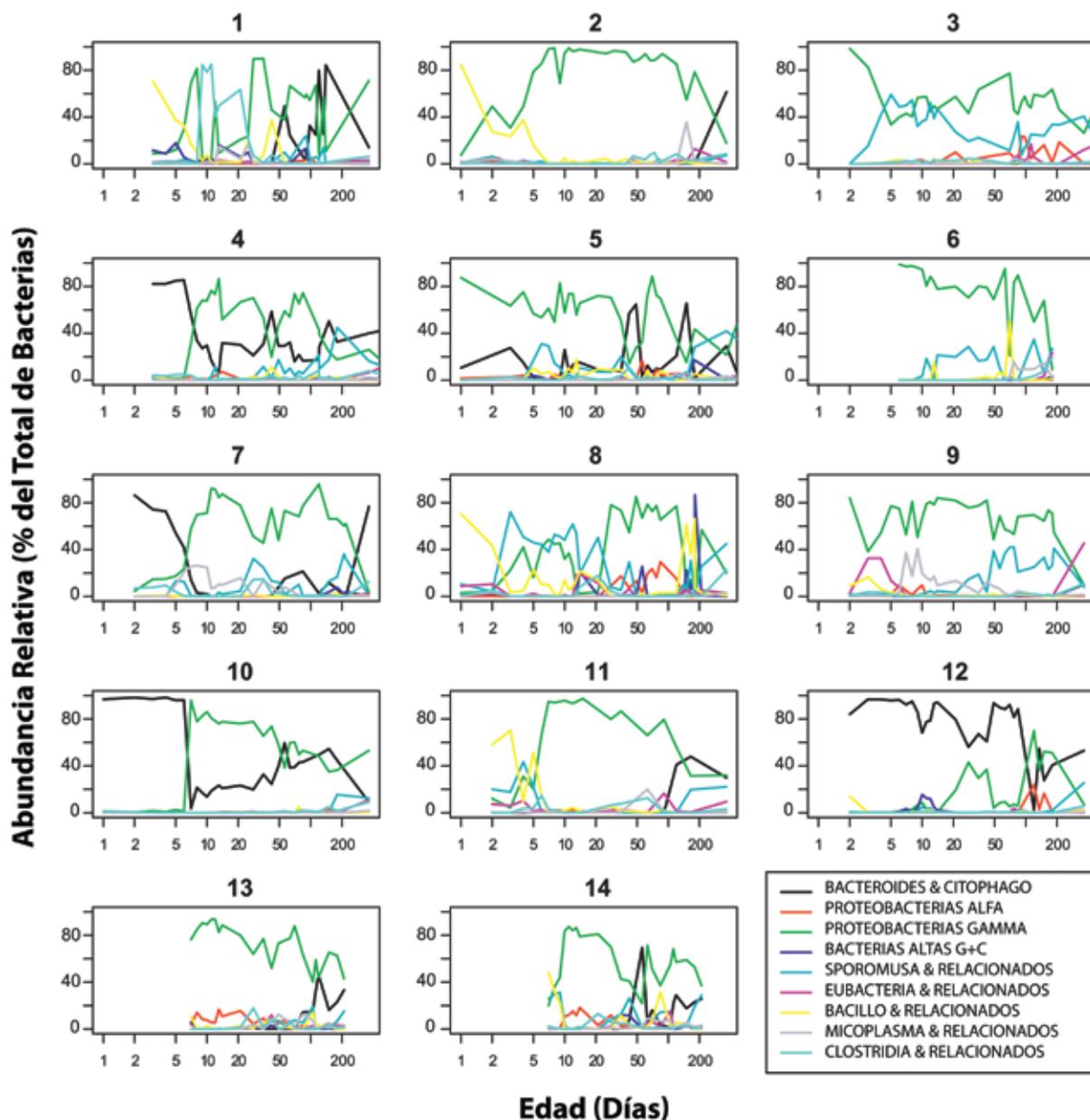
las cuales se piensa son importantes en el desarrollo postnatal del sistema inmune, mientras que los neonatos nacidos vaginalmente mostraron predominio de estas especies. En general, los niños nacidos por cesárea también tienden a tener acceso retrasado a la leche materna, lo cual tiene una fuerte influencia en la microbiota intestinal. [Para más información vea “Contaminantes en la Leche Humana: Midiendo los Riesgos contra los Beneficios del Amamantamiento”, *EHP* 116:A426-A434 (2008)].

Durante el primer año de vida, el modelamiento de la microbiota intestinal de los niños puede variar ampliamente y está basado principalmente en tipos de bacterias presentes en el cuerpo de sus madres así como en el ambiente inmediato. Una

logía ha provenido de estudiar roedores “libres de gérmenes”, los cuales han nacido en entornos esterilizados. Porque estos animales no tienen microbiota, los investigadores pueden deducir cuáles aspectos de la biología y fisiología de los mamíferos dependen de estos simbiontes. Entonces ellos también pueden inocular los animales “libres de gérmenes” con varias bacterias para ver cómo la colonización los afecta (el animal resultante es referido como “gnotobiotico”). Tales estudios han mostrado que la microbiota intestinal es esencial para el normal desarrollo y función del tracto GI y del sistema inmune.

“El trabajo en las pasadas una o dos décadas relaciona muy estrechamente la microbiota intestinal con muchos parámetros de la biología del huésped tanto en

Perfiles Temporales de los Microbios Intestinales más Abundantes Medidos en 14 Infantes



A pesar de la gran variedad en la conformación bacteriana, la microbiota de un grupo de 14 infantes comenzó a confluir en un perfil común hacia el final del primer año de vida. En el grupo representado arriba, los infantes 1, 2, 11, 13 y 14 nacieron por cesárea. Los niños 1, 4, 6, 8, 10 y 12 recibieron antibióticos antes de los 6 meses de edad. Los infantes 3, 5, 6, 10, 11, 13, y 14 fueron alimentados con leche de fórmula por lo menos una parte del tiempo. Los niños 13 y 14 fueron gemelos.

Fuente: Palmer C, et al. 2007. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 5(7):e177; doi:10.1371/journal.pbio.0050177

salud como en enfermedad”, dice Justin Sonnenburg, profesor asistente de microbiología e inmunología en la Universidad de Stanford. Sin embargo, en la mayoría de los casos la conexión microbiota-enfermedad permanece como una simple correlación; no es claro aún si los cambios microbianos causan enfermedad o si son simplemente un reflejo de un estado de enfermedad. Además, cómo o por qué nuestro balance de microorganismos a veces cambia en una dirección no saludable —una condición conocida como *dysbiosis*— es frecuentemente no comprendido.

Según el reporte de Mohamed Othman y colegas en el volumen de enero

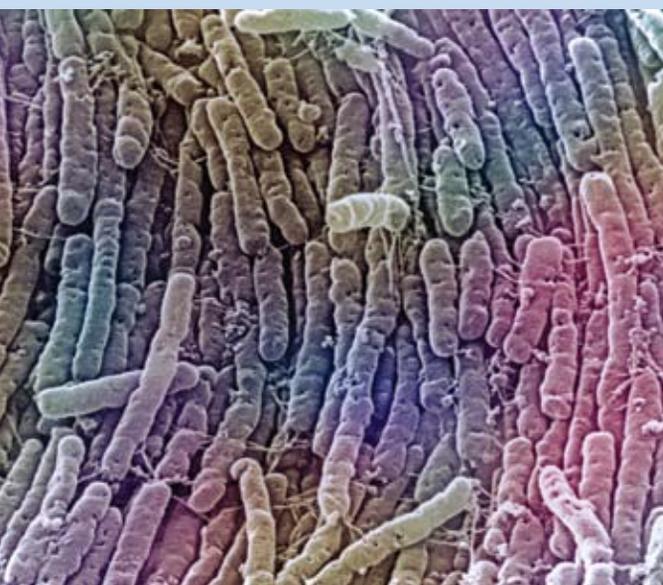
de 2008 en el *Journal of Asthma*, descubrió que concentraciones mayores de bacteria anaeróbica en las heces de niños de 3 semanas de edad correlacionó con la probabilidad de tener obstrucción bronquial en el primer año de vida —un síntoma que puede ser asociado con asma u otros problemas al pulmón más tarde en la vida— aunque la bacteria *Clostridium* parece ser protectora.

La Hipótesis de la Higiene

En las décadas pasadas, el aumento de la incidencia de varias enfermedades alérgicas y autoinmunes en países desarrollados ha llevado a la así llamada hipótesis de la higiene. La idea es que infantes desarrollados necesitan exposición a microorganismos —tanto patógenos como comensales— para que su sistema inmune se desarrolle y funcione correctamente. De acuerdo con la hipótesis de la higiene, en los países que tienen altos niveles de ésta (reflejado por el uso de refrigeración, pasteurización, tratamiento del agua y de la

bre de 2008 en el *Journal of Asthma*, descubrió que concentraciones mayores de bacteria anaeróbica en las heces de niños de 3 semanas de edad correlacionó con la probabilidad de tener obstrucción bronquial en el primer año de vida —un síntoma que puede ser asociado con asma u otros problemas al pulmón más tarde en la vida— aunque la bacteria *Clostridium* parece ser protectora.

La *dysbiosis* ha sido vista también en la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), un grupo de desórdenes intestinales que incluyen colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Algunos tipos bacterianos —especialmente de las especies *Bacteroides* y *Clostridi*— pueden producir enterotoxinas



Tanto estudios en humanos como en animales han demostrado que incluso un tratamiento con antibióticos de sólo una vez puede generar cambios prolongados en las poblaciones microbianas. Las consecuencias para la salud de estos cambios prolongados todavía son fundamentalmente desconocidas.

Clostridium difficile es a veces adquirida en hospitales por pacientes bajo tratamiento antibiótico. Los antibióticos alteran la flora normal de los intestinos, lo que permite la colonización de *C. difficile*. Una vez lograda la colonización, la bacteria libera endotoxinas que pueden causar colitis y diarrea grave.

de 2008 de *Current Opinion in Gastroenterology*, muchos problemas relacionados con *dysbiosis* podrían ser manifestaciones de una condición llamada sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). La mayoría de los microbios intestinales se supone que están en el colon, con una reducida cantidad en el intestino delgado. En el tiempo, con cambios en la anatomía intestinal, movilidad y secreción de ácido gástrico, los microbios podrían migrar desde el colon al intestino delgado, resultando el SIBO. Esta condición es más común en gente mayor, aunque los reportes de prevalencia varían mucho. Los síntomas del SIBO incluyen diarrea, dolor abdominal y pérdida de

comida para inhibir el crecimiento bacteriano), los niños no son expuestos a suficientes de estos microbios. “Estamos caminando con la microbiota menoscabada”, dice Sonnenburg.

Varios estudios han reportado una fuerte correlación entre el desarrollo anormal de la composición bacteriana y alergias y asma. Infantes con eczema alérgico tienen menos diversidad microbiana en sus intestinos, así como menos especies de *Bifidobacteria*, comparados con niños sanos, según un estudio por Mei Wang et al., publicado en enero de 2008, en el *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Un estudio prospectivo realizado por Stijn L. Verhulst y colegas, publicado en noviem-

o poseer propiedades destructoras de proteínas que aumentan la permeabilidad de la mucosa y el ingreso de bacterias. En el volumen de enero de 2004 de *Gut*, Cyrus Tamboli y colegas escribieron que estos tipos de bacterias pueden colonizar la mucosa intestinal y atravesar la barrera epitelial, donde interactúan con los macrófagos residentes y desencadenan la síntesis de citoquinas proinflamatorias por células epiteliales infectadas y macrófagos. En otros casos, pacientes con IBD parecen tener una respuesta anormal proinflamatoria inmune a la bacteria comensal normal, como informó H. Matsuda et al., en enero de 2000 en el *Journal of Gastroenterology and Hepatology*.

El uso de antibióticos de amplio espectro también podría estar perturbando el desarrollo de la microbiota entre la gente que vive en países desarrollados. Los estudios de personas y animales han mostrado que hasta un tratamiento de solo una vez con antibiótico puede llevar a disminuciones en las bacterias usualmente consideradas beneficiosas, tales como *Bifidobacteria* y *Lactobacillo*, así como el aumento en patógenos potenciales tales como *Clostridium difficile* y la levadura *Cándida albicans*. En breve, tales cambios en la microbiota pueden causar infecciones por levaduras y síntomas GI incluyendo hinchazón, dolor abdominal y diarrea, pero trabajos recientes sugieren que las

2007 de *The ISME* [Sociedad Internacional para Ecología Microbiana] *Journal* encontró que los niveles de algunos tipos de bacteria intestinal permanecen alteradas hasta 2 años después de un tratamiento de 7 días de clindamicina, la droga de elección para tratar infecciones causadas por bacteroides.

Es posible que estos cambios a largo plazo no tengan ni una consecuencia de salud, dice Janet Jansson, una científico en la División para las Ciencias de la Tierra en Laboratorio Nacional de Lawrence Berkeley y autor principal del estudio del *ISME Journal*. “Tal vez pierdes algunas especies o tipos, pero recuperamos nuevas especies o tipos que se hacen cargo de sus funciones”,

revise *Environmental Health Perspectives*, volumen 117, número 5, junio 2009].

Quizás el clásico ejemplo de cómo la higiene ha alterado la microbiota sería el del *Helicobacter pylori*. En 1980, unos investigadores aislaron el microbio conocido en ese entonces como *Campylobacter pylori*, aunque ahora se cree que el microbio ha estado en el intestino humano por milenios. Hoy en día, de todos modos, el aumento del saneamiento, higiene y uso de antibióticos ha diezmando la población de este microbio una vez ubicuo en el intestino. “En países desarrollados”, escribió Martin J. Blaser en el volumen de octubre de 2006 de *EMBO* [Organización Europea de Biología Molecular] *Reports* “nuevas

El trabajo realizado en la pasada década –o en las dos anteriores– relaciona a la microbiota intestinal con muchos parámetros de la biología del huésped tanto en salud como en enfermedad. En la mayoría de los casos, sin embargo, la conexión microbiota-enfermedad se mantiene como una simple correlación; no está claro todavía si los cambios microbianos efectivamente causan enfermedad o si simplemente reflejan un estado de enfermedad.

Helicobacter pylori es la causa principal de la gastritis superficial crónica y está asociada con las úlceras gástricas y duodenales, además está asociada con un riesgo reducido de adenocarcinoma en el esófago inferior. Vive en la interfase entre la superficie de células gástricas epiteliales.



consecuencias podrían ser más duraderas y graves.

Un estudio por Les Dethlefsen et al., publicado el 18 de noviembre de 2008 en *PLoS Biology*, indicó que la mayor parte de los tipos de bacteria intestinal regresaba a sus niveles de pretratamiento en 4 semanas después del término de una terapia de 5 días de ciprofloxacino, un antibiótico de amplio espectro muy usado. Pero unos pocos tipos de bacteria no lograron recuperarse incluso 6 meses después. Un estudio publicado en el volumen de mayo de

dice ella. “No sabemos si importa o no”.

Sin embargo, los estudios de Jansson también revelaron un “dramático y persistente” aumento en los niveles de genes específicos de resistencia en *Bacteroides* después del uso de clindamicina. En las personas que examinaron, los genes para la resistencia aparecieron en niveles insignificantes, pero luego “subieron exponencialmente y se quedaron en ese nivel por dos años”, dice Jansson. “Esos genes realmente persisten”. [Para más información sobre genes para la resistencia a los antibióticos,

generaciones están creciendo sin nuestro antiguo compañero, *H. pylori*, para orquestar sus hormonas gástricas”.

Aunque ha sido demostrado que el *H. pylori* contribuye al desarrollo del adenocarcinoma y lymphoma gástricos, así como al de las úlceras, una investigación reciente ha revelado otra cara de este microbio: en la publicación del 3 de marzo de 2004 del *Journal of the National Cancer Institute*, Weimin Ye y colegas confirmaron que *H. pylori* estaba asociado con una significativa reducción del riesgo de adenocarcinoma en

el esófago inferior. Ahora también se cree que *H. pylori* modula funciones inmunológicas, endocrinas y psicológicas en el estómago. En el volumen de enero de 2007 de *Seminars in Radiation Oncology*, Rebecca S. Holmes y Thomas L. Vaughnan escribieron: “La incidencia de infección por [*H. pylori*] ha estado en disminución en los Estados Unidos y otros países desarrollados, lo que puede contribuir al aumento de la incidencia de adenocarcinoma del esófago”.

Puesto que otros factores además de las condiciones sanitarias pueden confundir los estudios epidemiológicos, los investigadores han optado también por modelos

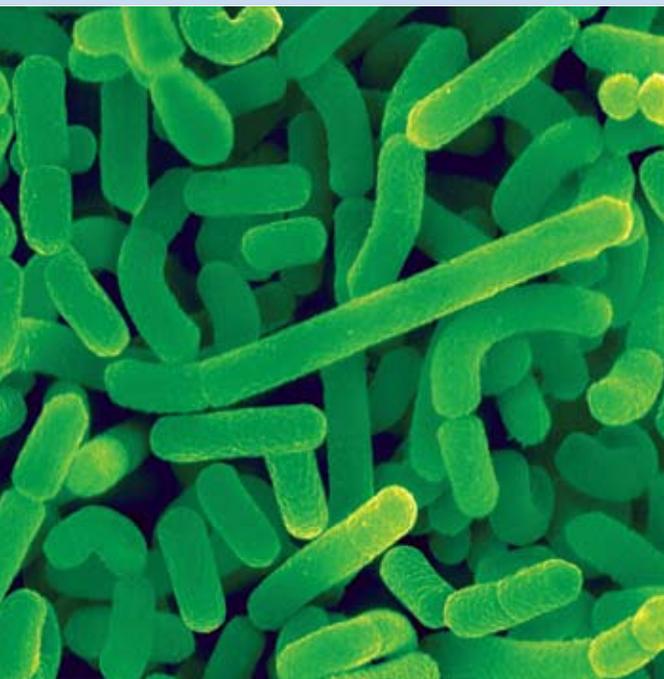
que no desarrollaban esta enfermedad. Además, el tratamiento con antibióticos disminuyó la incidencia y retrasó el inicio de la diabetes, mientras que una combinación de tratamiento con antibióticos y una dieta especial impidió totalmente la enfermedad en estas ratas predisuestas a la diabetes.

Dieta y Obesidad

Muchas de las especies de microbios del intestino metabolizan comida y extraen calorías, y algunos microbios son más eficientes en esto que otros. Debido a que los individuos poseen consorcios de bacterias ligeramente distintos, es más probable que

Bacteroidetes. En la edición del 21/28 diciembre de 2006 de *Nature*, Ley presentó la misma información en voluntarios humanos obesos y delgados. Ella también descubrió que la microbiota de gente obesa que perdió peso a través de una dieta de bajas calorías cambiaba para verse más parecida a la de la gente más delgada.

Es difícil decir qué ocurrió primero en algunos de estos estudios —obesidad o la microbiota alterada. En otro estudio del mismo laboratorio de la Universidad de Washington, también publicado en la edición 21/28 diciembre de 2006 de *Nature*, ratones libres de gérmenes fueron colonizados con la microbiota de ratones obesos o



Las diferencias entre las microbiotas de cada persona no sólo van a influenciar sus riesgos de salud sino que también la forma en que responden a intervenciones médicas y de estilo de vida. Al ser capaz de secuenciar miles de microbios rápida y fácilmente probablemente abrirá la puerta a considerar la microbiota individual en el desarrollo de medicina personalizada.

Lactobacillus acidophilus se encuentra naturalmente en el intestino, la boca y la vagina. También es el probiótico más comúnmente usado. Esta bacteria produce lactosa, y los suplementos de *L. acidophilus* son frecuentemente dados a individuos intolerantes a la lactosa.

animales para buscar conexiones entre la microbiota y varias enfermedades. En el caso de desórdenes autoinmunes, Li Wen et al., informó en el volumen del 23 de octubre de 2008 de *Nature* que ratas privadas de microbiota desarrollaban más rápidamente y con mayor gravedad la enfermedad en un modelo de ratas con diabetes tipo I. Un reporte anterior de S. Brugman et al., en el volumen de septiembre de 2006 de *Diabetología* usó el modelo de ratón con diabetes tipo I. Los autores observaron que los ratones que eventualmente desarrollaban la enfermedad poseían una menor cantidad de bacteria *bacteroides* que las ratas

algunos microbios en las personas cosechen más calorías, haciendo quizás que este grupo genere de forma más probable sobrepeso.

En la edición del 2 de agosto de 2005 de *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Ley y otros investigadores dirigidos por Jeffrey Gordon, director del Centro para las Ciencias de Genoma de la Universidad de Washington, descubrió que la microbiota del intestino de ratones genéticamente obesos contenía un alto porcentaje de bacteria proveniente del *phylum Firmicutes* mientras que aquellos delgados tenían más bacteria proveniente del *phylum*

ratones delgados. Los ratones que recibieron la microbiota obesa ganaron un porcentaje más alto de grasa que los ratones que recibieron la microbiota delgada (47,0% versus 0,86%), sugiriendo que el cambio de la microbiota puede contribuir al inicio de la obesidad. Los investigadores también descubrieron que la microbiota obesa, que contenía más genes involucrados en la destrucción de azúcares, parecía cosechar más energía desde la misma dieta que la microbiota delgada. Los experimentos de trasplante proporcionaron evidencia funcional de que esta diferencia puede ser biológicamente relevante.

Junto con la observación de que diferentes microbios y combinaciones microbianas pueden influir en el peso corporal de maneras diferentes, otros efectos están siendo definidos con respecto a los cambios en el metabolismo humano. Por ejemplo, las disbiosis han sido identificadas como factores inflamatorios que estimulan la resistencia a la insulina y la ganancia de peso, como indicó Yolanda Sanz et al. en una investigación publicada en línea el 3 de diciembre de 2008 en *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*.

Incluso cuando no están relacionadas con la obesidad, las diferencias en la dieta parecen influir nuestra microbiota, aunque cómo exactamente ello ocurre sigue siendo un tanto misterioso, dice Nita Salzman, profesor asistente de pediatría en el Colegio Médico de Wisconsin. Niños amamantados tienden a tener más *Bifidobacteria* y *Lactobacillo* en sus intestinos que aquellos que son alimentados artificialmente. En un estudio publicado por Johan Dicksved et al., en la edición de abril 2007 de *Applied and Environmental Microbiology*, niños criados de acuerdo al estilo de vida “antroposófico” recomendado por el filósofo Rudolf Steiner —con restricción de antibióticos y mucha comida fermentada rica en bacterias— mostró una diversidad microbiana mayor que la de niños de granjas, cuyas dietas incluían más productos animales producidos en el campo.

“La dieta definitivamente puede impactar la composición [microbiana]”, dice Ley. También es probable que los preservantes y otros químicos en nuestra comida, así como antibióticos y químicos con los que alimentamos nuestro ganado, influyen nuestra microbiota, dice Salzman. “Probablemente todas estas cosas tienen un impacto en nuestra colonización”, dice ella. Pero aún no se sabe exactamente qué significan estos cambios para la salud.

La Conexión Cerebro-Intestino

Cierta investigación sugiere que la microbiota puede estar implicada también en problemas neurológicos. “Hay múltiples interfaces donde la microbiota podría impactar nuestro sistema nervioso”, dice Sonnenburg. Las neuronas entéricas iner-

van el intestino y transmiten señales desde éste hasta el sistema nervioso. La microbiota también produce metabolitos que son absorbidos por el torrente sanguíneo, y algunos de éstos son capaces de cruzar la barrera hémato-encefálica. Pero otros estudios han fallado en encontrar evidencia de cualquier conexión entre la microbiota y problemas neurológicos, y los detalles de mecanismos potenciales siguen siendo escasos. “Hay una buena base teórica para esperar impacto de la microbiota en nuestro sistema nervioso y, potencialmente, en la cognición”, dice Sonnenburg. “Pero estamos en las primeras etapas de [estudio]”.

El estrés psicológico parece reducir el número de las especies de *Lactobacillo* en el intestino humano y simultáneamente aumenta el crecimiento de patógenos tales como especies de *Escherichia coli* y *Pseudomonas*, como informó Femke Lutgendorff et al., en la edición de junio 2008 de *Current Molecular Medicine*. En un estudio en animales publicado por Siobhain M. O’Mahoney y colegas en la edición de febrero 2009 de *Biological Psychiatry*, crías de ratones fueron estresadas separándolas de sus madres tres horas diarias entre los días 2-12 después del nacimiento (las crías recibieron leche materna de todos modos). Comparados con controles, las crías estresadas mostraron marcadas alteraciones de la microbiota en las deposiciones. Descubrimientos similares han sido presentados en infantes de monos rhesus separados de sus madres y en ratas adultas expuestas a estrés psicológico crónico.

Las ramificaciones de enfermedad provocadas por cambios inducidos por estrés no son claras todavía, pero la literatura científica contiene algunas posibilidades intrigantes. Ha sido informado que el estrés psicológico agrava tanto al IBD y otros desórdenes intestinales, como al síndrome de intestino grueso irritable (IBS), el cual está caracterizado por una variedad de síntomas intestinales tales como dolor abdominal, hinchazón y estreñimiento. Múltiples estudios —incluyendo el trabajo por Anna Kassinen et al., en la edición de julio de 2007 de *Gastroenterology* y por Mazen Issa y otros en la edición de octubre de 2008 de *Inflammatory Bowel Diseases*— han identificado también una microbiota intestinal anormal en la gente con estos desórdenes. Aun más, como Sunny Singh

et al., señalaron en una revisión publicada el 31 de marzo de 2009 antes de la impresión en el *American Journal of Gastroenterology*, que los estudios sobre la conexión entre estrés/desórdenes del intestino grueso están limitados por la naturaleza subjetiva de la documentación del estrés psicológico.

Otra investigación ha sugerido que los ASD podrían estar relacionados a una microbiota alterada. Helena Parracho y colegas informaron en la edición de octubre de 2005 del *Journal of Medical Microbiology* que un 91,4% de 58 niños autistas estudiados tenían un desorden GI, comparado con un 25% encontrado en hermanos de niños con ASD y ninguno en un grupo de niños sanos. La biota fecal de niños con ASD contenía consistentemente especies de *Clostridium* diferentes que aquellas en niños sanos, además de un incremento global estadísticamente significativo de especies de *Clostridium*. Los hermanos de los niños con ASD exhibieron niveles intermedios de especies de *Clostridium*, sugiriendo que los factores ambientales y genéticos podrían afectar la población intestinal de estas especies. Los investigadores señalan que las especies de *Clostridium* producen no sólo enterotoxinas que derivan en problemas GI sino también neurotoxinas, las cuales pueden generar, sugieren ellos, los signos característicos de ASD.

En otra potencial conexión intestino-ASD, se ha demostrado que el uso de antibióticos en ratas altera la microbiota intestinal del animal hasta el punto de casi inhibir completamente la excreción de mercurio. Dado que la toxicidad del mercurio es el sospechoso principal detrás de ASD, algunos investigadores formularon una hipótesis que dice que el alto uso de antibióticos podría asimismo inhibir la habilidad de los niños de excretar el metal, aumentando así el riesgo de estos desórdenes. “Específicamente”, escribió James B. Adams y colegas en el volumen 70, edición 12 (2007) del *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, “los antibióticos vía oral reducirán la cantidad de la flora intestinal normal (que demetila al metilmercurio) y podría aumentar la cantidad de levaduras y de *E. coli* (que metila al mercurio inorgánico), resultando tanto en una absorción mayor y una excreción menor de mercurio.

Descubriendo Tratamientos

En tanto las conexiones entre la microbiota y la enfermedad van siendo reveladas, muchos investigadores están esperanzados en que será posible descubrir novedosos tratamientos para estas condiciones, apuntando a nuestras bacterias. Hay intentos crecientes de tratar las enfermedades asociadas a la microbiota con probióticos y prebióticos. Las comidas probióticas y los suplementos dietéticos introducen microorganismos vivos que se quedan a residir en los intestinos y que se piensa son beneficiosos para la salud. Usualmente contienen especies de *Lactobacillo* o *Bifidobacteria*, aunque algunas incluyen especies de *Streptococo* no patógenas, *E. coli* y parásitos nemátodos. Los prebióticos son hechos con ingredientes tales como la insulina, oligosacáridos, lactulosa y almidón resistente, de los cuales generalmente se cree fomentan el crecimiento de *Lactobacillo* y *Bifidobacteria*, aunque también podrían estimular otras especies bacterianas, incluyendo las menos deseables especies de *Clostridium*, como apuntó Yanbo Wang en una revisión publicada en la edición de enero 2009 de *Food Research International*.

Entre las mejores evidencias que apoyan a los probióticos está su capacidad para mejorar la diarrea viral en los niños, dice Sonnenburg. “Eso es bastante sólido y creo que ampliamente aceptado”, dice. La investigación también está convenciendo de que, después de un tratamiento con antibióticos, los probióticos pueden ayudar a que la microbiota vuelva rápidamente a una composición normal reduciendo además las evacuaciones intestinales tipo diarrea, como fue demostrado por Catherina J.M. Koning et al., en el *American Journal of Gastroenterology* de enero 2008.

Muchos estudios han entregado evidencia de la eficacia de los probióticos en condiciones como el desarrollo de alergia, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. En ratones, el *Lactobacillo* ha demostrado efectos antidiabéticos y antitumorales. En su revisión publicada en *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, Sanz y colegas describieron evidencia preliminar de que los probióticos y prebióticos con propiedades antiinflamatorias podrían ser

efectivas contra la obesidad, diabetes y desórdenes relacionados. Por ejemplo, la administración de un probiótico ejerció un efecto preventivo contra la diabetes tipo 1 en un modelo de ratones diabéticos no obesos vía mecanismos inmunomoduladores, como se informó en la edición de agosto 2005 de *Diabetología*.

Pero los descubrimientos de las investigaciones en lo que respecta a la eficacia de los probióticos no son siempre consistentes, dice Sonnenburg. “Hay algunos estudios muy sugerentes donde vemos un impacto de los probióticos, pero hay también tantos o más donde no hay impacto”, dice.

Una revisión por Darren M. Brenner y colegas en la edición de abril de 2009 de *American Journal of Gastroenterology* determinó que una raza en particular de *Bifidobacterium infantis* era el único probiótico que en 16 estudios aleatorios controlados mostró consistentemente evidencia de mejoría de los síntomas de IBS. Sin embargo, dijeron los autores, la mayoría de las pruebas o no utilizaron un diseño de estudio apropiado o no reportaron adecuadamente los efectos adversos, por lo que era imposible evaluar la eficacia de otros probióticos. Brenner y colegas plantearon que estudios futuros sobre probióticos deberían usar un criterio de diagnóstico estandarizado para permitir una evaluación apropiada de la eficacia probiótica. “Estamos prácticamente en la infancia de este campo”, dice Ley. “Hay mucho que no entendemos”.

De todos modos, el tratamiento las enfermedades con probióticos o prebióticos es una de las fronteras más prometedoras en la investigación microbiótica, dice Mélanie Gareau, estudiante posdoctoral en el Hospital para Niños Enfermos en Toronto. Su trabajo, publicado en la edición de noviembre 2007 de *Gut*, ha demostrado que tratar anomalías en el intestino producidas por estrés con probióticos de *Lactobacillo* no sólo reestableció el funcionamiento normal del intestino y el comportamiento bacteriano sino también disminuyó los niveles de hormonas de estrés. “El rol de los probióticos en la mantención de la microbiota del colon es definitivamente un aspecto interesante de este excitante y rápidamente creciente campo”, dice ella.

Explorando el Metagenoma

Otros aspectos prometedores de la investigación microbiótica incluyen avances en las tecnologías de secuenciación que permiten estudiar a enormes números de seres humanos y sus microbios, dice Ley. Estudios globales sobre la microbiota humana, por ejemplo, podrían empezar a analizar cómo la geografía, historia, dieta y cultura contribuyen a determinar la estructura y función microbiótica. Estudios de asociación del genoma completo también están apareciendo para examinar cómo las variaciones en el genoma humano predicen la composición de la microbiota. Para estudiar estos problemas de forma confiable, Ley dice que los investigadores necesitan tipificar la microbiota de un vasto número de personas.

Para proporcionar un fundamento para responder algunas de estas preguntas, los Institutos Nacionales de Salud lanzaron el Proyecto de Microbioma Humano a finales del 2007. El proyecto distribuirá una suma estimada de \$115 millones en cinco años para determinar qué partes de la microbiota son similares en todos los humanos y cuáles son diferentes —y cómo esas diferencias se podrían relacionar con las enfermedades. La Comisión Europea está financiando un esfuerzo similar llamado Metagenómica del Tracto Intestinal Humano, y en octubre de 2008 científicos de todo el mundo formaron el Consorcio Internacional del Microbioma Humano para compartir datos del metagenoma humano —incluyendo los genomas de todos nuestros microorganismos comensales— entre investigadores de todo el globo.

Ser capaz de secuenciar miles de microbios de forma rápida y fácil probablemente abrirá otro campo, según Sonnenburg: la consideración de la microbiota de un individuo en el desarrollo de una medicina personalizada. Las diferencias entre las microbiotas de cada persona influirán no sólo en los riesgos para su salud sino también en cómo responden a intervenciones incluyendo el tratamiento probiótico y cambios dietéticos, dice. “Deberíamos pensar que las diferencias en nuestra microbiota son análogas a las diferencias genéticas que hacen nuestras reacciones distintas”, dice él.

Simplemente conocer los componentes de nuestra microbiota no será suficiente

para alcanzar la meta, según Salzman. Incluso cuando podamos determinar la microbiota completa a nivel de especies y cada gen del metagenoma, “es todavía difícil decir cuál de esas cosas es en realidad importante para determinar la salud o enfermedad”, dice. Por tanto, los esfuerzos para proporcionar tal entendimiento se están enfocando ahora no en las secuencias del genoma de las bacterias residentes sino en las proteínas que producen.

En la edición de febrero 2009 del *ISME Journal*, el grupo de Jansson publicó un análisis del proteoma bacteriano humano —las miles de proteínas bacterianas que se expresan en nuestros cuerpos. “El proteoma... [te dice] lo que en realidad está pasando en el intestino”, indica. Ella y sus colegas descubrieron que las proteínas involucradas en el metabolismo de carbohidratos y en la utilización de alimentos estaban altamente expresadas, mientras que otras proteínas, tales como las involu-

cradas en la motricidad, estaban casi ausentes. Ahora están trabajando en el análisis del proteoma microbiano en personas con la enfermedad de Crohn.

Otra forma de analizar funciones microbianas relevantes es examinar los metabolitos producidos por las bacterias, lo que revela no sólo lo que las bacterias están expresando sino también lo que en realidad está absorbiendo el cuerpo, dice Salzman. Un estudio realizado por William R. Wikoff et al., publicado en *Proceedings of the National Academy of Sciences* el 10 de marzo de 2009, muestra que muchos aspectos del metabolismo mamífero dependen de la microbiota. En ausencia de la microbiota, los metabolitos encontrados en la sangre de ratones estaban considerablemente cambiados, sugiriendo que la habilidad de un animal para metabolizar drogas —y, por extensión, muchos otros químicos— probablemente depende en parte en su comunidad de microbios.

Combinando inventarios genómicos de las especies microbiales que viven dentro de nosotros con análisis funcionales de las proteínas que expresan y los metabolitos que absorbemos “avanzará este campo significativamente en términos de comprensión de lo que ocurre y cómo se relaciona con la enfermedad”, dice Salzman. “Los avances tecnológicos han empujado profundamente el campo, pero todavía pienso que estamos probablemente sólo en el comienzo”.

Melissa Lee Phillips

Artículo original en *Environmental Health Perspectives* • VOLUMEN 117 |
NÚMERO 5 | Mayo 2009 | pgs A198-A205

ehp

Published by the National Institute of Environmental Health Sciences/National Institutes of Health

Dos Revistas—Una Misión

Environmental Health Perspectives se honra en unirse a *Ciencia & Trabajo* en una asociación destinada a diseminar información sobre ciencia y salud.

La revista *Environmental Health Perspectives* (EHP por sus siglas en inglés) presenta las noticias más recientes sobre salud ambiental e investigación revisada por pares, todo accesible y gratuito en nuestra página web www.ehponline.org

Para obtener una lista de temas actualizados publicados en español por EHP, visite nuestra página web www.ehponline.org/esp

www.ehponline.org

Environmental Health PERSPECTIVES